

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

NOEL COLLOT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

DE L'EMPLOI

des Injections sous-cutanées de Sels arsenicaux

DANS LE

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS NERVEUSE

Président de Thèse : M. le Professeur JEANSELME

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER.

Anatomie descriptive		MM.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale			CUNÉO.
Histologie			PRENANT.
Anatomie pathologique			LETUILLE.
Chimie			DESGREZ.
Physique			André BROCA.
Parasitologie			BRUMPT.
Bactériologie			BEZANÇON.
Physiologie			RICHEF.
Pathologie expérimentale			ROGER.
Pathologie et thérapeutique générales			Marcel LABBÉ.
Pathologie externe			LECENE.
Pathologie interne			RÉNON.
Pharmacologie			POUCHET.
Thérapeutique			CARNOT.
Opérations et appareils			Pierre DUVAL.
Hygiène			Léon BERNARD.
Médecine légale			BALTHAZARD.
Histoire de la médecine			MÉNÉTRIÉR.
	Hôtel-Dieu		GILBERT.
Cliniques médicales {	Beaujon		ACHARD.
	Cochin		CHAUFFARD.
	Saint-Antoine		WIDAL.
Clinique thérapeutique de la Pitié {	Hôtel-Dieu		VAQUEZ.
	Saint-Antoine		HARTMANN.
Clinique chirurgicale {	Cochin		LEJARS.
	Salpêtrière		DELBET.
	Tarnier		GOSSET.
Clinique obstétricale {	Baudelocque		BAR.
	Pitié		COUVELAIRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques			BRINDEAU.
— des maladies infectieuses			JEANSELME.
— des maladies nerveuses			TEISSIER.
— des maladies mentales			P. MARIE.
— infantile médicale			X.
— d'hygiène de la première enfance			NOBÉCOURT.
— infantile chirurgicale			MARFAN.
— des voies urinaires			Auguste BROCA.
— gynécologique			LEGUEU.
— ophtalmologique			FAURE.
— oto-rhino-laryngologique			DE LAPERSONNE.
Physiologie appliquée à l'éducation physique			SEBILLEAU.
			LANGLOIS, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	DESMAREST.	LAIGNEL-LAVASTINE	PHILIBERT.
ABRAMI.	DUVOIR.	LARDENNOIS.	RATHERY.
ALGLAVE.	FIESSINGER.	LE LORIER.	RETTERER.
BASSET.	GARNIER.	LEMIERRE.	RIBIERRE.
BAUDOUIN.	GOUGEROT.	LEREBoullet.	RICHAUD.
BLANCHETIÈRE	GUENIOT.	LEQUEUX.	ROUSSY.
BRANCA	GUILLAIN.	LERI.	ROUVIÈRE.
CAMUS (J.).	GUILLEMINOT.	LÉVY-SOLAL.	SCHWARTZ.
CHEVASSU.	GREGOIRE.	MATHIEU.	TANON.
CHAMPY.	HEITZ-BOYER.	METZGER.	TERRIEN.
CHIRAY.	JEANNIN.	MOCQUOT.	TIFFENEAU.
CLERC.	JOYEUX.	MULON.	VILLARET.
DEBRÉ.	LABBÉ (H.).	OKINCZYC.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MÈS SŒURS. A MON BEAU-FRÈRE
A MON NEVEU
A MON COUSIN : MONSIEUR LE DOCTEUR MAGNANT
A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEVILLERS

Hommage de reconnaissance.

A MON PRESIDENT DE THÈSE :
MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME,
Professeur de clinique
des maladies cutanées et syphilitiques,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur WIDAL;

Monsieur le Professeur HARTMANN;

M. le Docteur RICHARDIÈRE,
Médecin des Hôpitaux;

Monsieur le Docteur MAUCLAIRE,
Professeur agrégé, Chirurgien des Hôpitaux;

Monsieur le Docteur GRENET,
Médecin de l'Hôpital Broca;

Monsieur le Docteur TIXIER,
Médecin des Hôpitaux;

Monsieur le Professeur COUVELAIRE;

Monsieur le Docteur SÉSARY,
Médecin des Hôpitaux;

Monsieur le Professeur NOBÉCOURT.

Monsieur le Docteur LEVY-BING, Médecin de
Saint-Lazare.

A Messieurs les Docteurs BLACK, HONNORÉ.

DE L'EMPLOI

des Injections sous cutanées de Sels arsenicaux

DANS LE

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS NERVEUSE

Sans vouloir faire du procédé des injections sous-cutanées de composés arsenicaux, le traitement électif de la syphilis nerveuse, j'essaierai dans ces quelques pages, après un exposé rapide des diverses méthodes précédemment employées, d'en faire ressortir les avantages et d'en tirer les indications. Ce procédé d'application encore récente, expérimenté sur une échelle assez restreinte il est vrai, nous permet cependant d'enregistrer d'excellents résultats sur une série de malades traités dans le service du Docteur Tixier à l'hôpital de la Charité.

Je ne m'attarderai pas à discuter l'opinion de ces quelques rarissimes médecins qui s'acharnent encore à traiter uniquement certaines formes de la syphilis nerveuse, comme le tabès, par des médications auxiliaires non spécifiques (hydrothérapie, rééducation, radiothérapie).

Je passerai directement à l'exposé des principales méthodes thérapeutiques employées avant 1920, thérapeutiques essentiellement spécifiques, s'inspirant avant tout des données anatomo-pathologiques sur les lésions de la syphilis tertiaire du névraxe, à savoir la meningo-myélo-vascularite syphilitique chronique.

Ces méthodes sont au nombre de trois, deux d'entre elles se réservent l'emploi exclusif d'un médicament, mercure ou arsено-benzol, la troisième est mixte. Mais ce qui domine dans leur technique à toutes, c'est l'emploi systématique de la voie veineuse pour les composés arsenicaux.

La première, la plus ancienne en date, se bornait à l'administration presque exclusive du mercure sous forme de sels solubles ou insolubles et se trouvait être la seule employée jusqu'au moment de la découverte d'Ehrlich. Elle n'a jamais donné, à part quelques exceptions que des résultats assez incertains et peut être considérée actuellement, sans aller toutefois, comme je le ferai remarquer un peu plus loin, jusqu'à retirer au mercure toute action efficace, comme une méthode d'exclusion, ne pouvant trouver son indication que dans un seul et unique cas, dans une profonde intolérance arsenicale.

La seconde méthode emploie les arsено-benzols, 606 ou 914, par voie intra-veineuse et déjà ici les opinions se partagent en ce qui concerne la dose de médicament à introduire dans l'organisme à chaque injection et la durée du traitement; certains syphili-graphes préfèrent les doses fortes, d'autres avec Ra-

vaut les doses faibles, mais longtemps prolongées. C'est qu'on voit apparaître en effet avec ce dernier auteur la notion nouvelle résumée par le Docteur Sicaud dans la formule suivante : « A maladie chronique, traitement chronique » et qui, pour la méthode qui nous occupe ici, trouve sa pleine application, la voie d'introduction du médicament se trouvant être simplement différente.

Cette seconde méthode se réservant exclusivement l'emploi des arsenicaux se présente sous les deux modalités suivantes :

Ou bien séries d'injections intra-veineuses de 914 à doses progressivement croissantes et fortes, atteignant en moyenne 0 gr. 75 ou 0 gr. 90 chacune et une totalisation globale de sept à huit grammes, séries séparées les unes des autres par des intervalles de repos d'environ quatre à six semaines.

Ou bien séries d'injections intra-veineuses de 914 à doses faibles atteignant chacune au maximum 0 gr. 30 à 0 gr. 45 mais arrivant à une même totalisation globale de 7 à 8 gr. et partant d'une durée beaucoup plus prolongée, séries également séparées du même intervalle de repos que les précédentes.

Quant à la troisième méthode, mixte, elle combine l'emploi de l'arsenic et du mercure, elle associe en quelque sorte l'un des deux modes précédents d'administration de l'arsenic à la médication mercurielle courante, et peut par le fait se présenter sous les deux mêmes formes que la seconde méthode, une forme

rapide et intensive et une forme prolongée et modérée.

Les injections mercurielles sont intercalées entre les injections arsenicales et les sels les plus couramment employés sont le cyanure de mercure en injections intra-veineuses quotidiennes à la dose de 0,01 centigr. à 0,02 centigr., par série de 20, le benzoate, le biiodure de mercure en injection intra-musculaire à la dose de 0,03 à 0,04 centigr., également par série de 20, l'huile grise en injection intra-musculaire hebdomadaire à la dose de $1/5^e$ à $1/4$ de centimètre cube, par série de 6 ou 10.

A côté de ces trois méthodes principales, je citerai encore le traitement successif ou alternant dans lequel chaque cure d'arseno-benzol est suivie d'une cure mercurielle et le traitement intra-rachidien, pratiqué surtout par certains auteurs américains.

Par la ponction lombaire ceux-ci portent directement dans les espaces sous-arachnoïdiens la substance active, 606 ou 914 à doses infinitésimales (0,005 à 0,007 milligr.), ou bien se contentent d'injecter une certaine quantité du sérum du malade, préalablement salvarsanisé par une injection intra-veineuse d'arséno-benzol pratiquée quelque temps avant.

Avant d'arriver à la méthode qui nous occupe, voyons un peu la valeur de ces différents traitements et pour ce, examinons-en les résultats pratiques.

En matière de syphiligraphie il y a lieu de distinguer deux sortes de résultats, les résultats cliniques, les résultats de laboratoire.

En ce qui concerne la première méthode de traitement par le mercure, il semble que l'accord se soit à peu près fait sur ses résultats pratiques. Depuis les échecs de Fournier sur le traitement du tabès, il semble que l'action du mercure seul sur les lésions syphilitiques du névraxe soit généralement incertaine. à part quelques observations publiées par Leredde, mais dans lesquelles cet auteur employait le mercure à des doses beaucoup plus fortes qu'on ne le fait couramment (0,03 centigr. de cy. Hg). Encore conclut-il néanmoins à la difficulté d'application de cette méthode qui, à ces doses massives, provoque une déglobulisation intense et entraîne une intolérance rapide.

Quant à la seconde et à la troisième méthodes qui emploient l'arsenic associé ou non au mercure, on peut dire que ce sont les seules qui aient donné des résultats appréciables, qui aient pu laisser entrevoir sinon la guérison, du moins l'amélioration des complications nerveuses de la syphilis, sur lesquelles le mercure employé seul semblait avoir peu d'action. On ne peut néanmoins dire en toute certitude quel est le plus actif du traitement exclusivement arsenical ou du traitement mixte.

Pour ma part il m'a semblé pourtant que ce dernier avait eu sur les malades que j'ai eu l'occasion de suivre au cours d'une année à l'hôpital Broca, dans le service du Docteur Grenet, la plus heureuse influence et il me paraît téméraire de rejeter systématiquement l'association du mercure à l'arsenic comme le font certains auteurs.

Sans doute au point de vue pratique, ce traitement peut-il trouver quelques difficultés dans son application, par suite du nombre plus considérable de piqûres et du dérangement auquel il oblige le malade, et peut-il même à la rigueur entraîner une certaine fatigue chez quelques sujets, ce qui du reste est loin d'être constant, mais il n'en demeure pas moins d'une efficacité sûre ainsi qu'en témoignent les résultats biologiques et cliniques. Et pour rester sur le même terrain, c'est-à-dire pour ne parler que du traitement mixte, il semble également que la forme intensive et rapide ait donné de moins bons résultats que la forme modérée et prolongée.

Quant au traitement alternant, qui n'est pas d'ailleurs sans quelque analogie avec le précédent, il me paraît difficile d'en voir les avantages.

Reste enfin la méthode intra-rachidienne, qui certes au point de vue théorique pouvait sembler la plus séduisante.

On sait en effet que par suite de l'autonomie des circulations sanguine et céphalo-rachidienne, les substances médicamenteuses éprouvent une certaine difficulté à filtrer au travers des plexus choroïdes. En portant directement ces substances dans les espaces sous-arachnoïdiens, la question semblait tranchée. Mais, il faut l'avouer, même aux doses infinitésimales où furent faites ces injections intra-rachidiennes d'arséno-benzol, elles aboutirent à des accidents plus ou moins graves, troubles moteurs ou sphinctériens, et même parfois à des désastres. Encore comprend-t-on

mal, abstraction faite des accidents éventuels qui pouvaient se produire, que de semblables doses introduites au niveau de l'axe cérébro-spinal eussent pû se montrer efficaces.

D'un examen d'ensemble de toutes ces méthodes, je dirai que personnellement le traitement mixte à forme prolongée m'a paru être le traitement de choix.

Afin de légitimer d'une part cette préférence pour l'association du mercure à l'arsenic, je citerai le cas d'une femme de 38 ans admise à l'hôpital Broca. Elle présentait, outre une ectasie de la crosse de l'aorte, des signes indiscutables de tabès : lésions du moteur oculaire commun, ptosis du côté gauche, Argyll Robertson, areflexie achilléenne, chez laquelle le traitement institué, dès son entrée à l'hôpital, débuta par deux injections intra-veineuses de cyanure de mercure à 0,01 centigr. A la seconde piqûre le ptosis avait disparu : le matin au réveil la malade ouvrait l'œil gauche aussi facilement que l'œil droit. Devant la soudaineté de cette modification, comment pourrait-on refuser toute efficacité aux sels mercuriels, ainsi que le font certains médecins ? Et pourquoi systématiquement les rejetait-on hors de la thérapeutique courante ?

Afin de légitimer d'autre part cette préférence pour la forme modérée et prolongée du traitement mixte, je citerai deux observations ; la première concerne un malade de 35 ans qui présentait une paraplégie spasmodique d'Erb. Sur ce malade le traitement mixte à forme modérée et prolongée amena en l'espace de trois mois des modifications telles, que ce malade qui

nous était arrivé absolument impotent avait reconvré au bout de ce temps la possibilité de marcher et de monter les escaliers; la deuxième concerne un malade de 40 ans atteint d'hémiplégie survenue subitement à la suite d'un ictus, sur lequel le traitement mixte institué dans les mêmes conditions eut la plus heureuse influence.

Tels sont les résultats cliniques que l'on observe couramment; passons ensuite à l'étude des réactions sérologiques : Wassermann, albuminose, lymphocytose.

Pour le Wassermann du sang, nul doute en général. Abaissement rapide du taux de la réaction, voilà ce qu'on constate généralement. Pour le liquide céphalo-rachidien, les résultats en général n'en sont pas moins nets quoique plus lents. Le degré de la réaction de Wassermann, auquel est presque toujours proportionnel le taux d'albumine du liquide, décroît insensiblement parfois jusqu'à la négativité absolue. Quant à la lymphocytose il semble que ses variations soient aussi inconstantes que sa présence normale dans le liquide céphalo-rachidien d'un syphilitique nerveux.

Que conclure de l'examen de tous ces modes de traitement sinon qu'au point de vue clinique et biologique, les résultats du traitement mixte à forme modérée et prolongée sont sinon pleinement, du moins généralement satisfaisants, et semblent supérieurs à ceux obtenus par les autres méthodes.

Mais partant du même principe, celui d'opposer à

des lésions à évolution chronique, un traitement constitué par des séries de longue durée, n'existait-il pas un moyen plus logique et plus conforme aux données de la physiologie et de la pharmaco-dynamie ?

Ce qui frappe en effet dans ces différents modes de traitement c'est qu'ils empruntent tous la voie veineuse pour l'administration des composés arsenicaux.

Or l'effet de l'injection intra-veineuse au point de vue pharmaco-dynamique, est un effet brutal dont la durée d'action varie en sens inverse de son intensité. Le médicament introduit par cette voie se trouve instantanément disséminé dans tout l'organisme et ne quittant pour ainsi dire pas la voie circulatoire, passant directement de la circulation artérielle dans la circulation veineuse, se trouve éliminé d'autant plus rapidement.

C'est pour remédier à cette élimination rapide que certains auteurs (Ravaut) songèrent à prolonger l'action médicamenteuse, en multipliant le nombre des injections, mais en diminuant la dose.

S'inspirant de cette donnée théorique, le Docteur Sicard imagina d'employer, dès le début de 1918, d'une part de petites doses fréquemment répétées, et d'autre part une voie d'absorption beaucoup plus lente, et partant d'élimination moins rapide, la voie sous-cutanée.

La méthode de cet auteur peut se résumer ainsi : injections sous-cutanées quotidiennes à la dose de 0,10 ou 0,15 centigr., jusqu'à concurrence globale de 7 à 8 grammes au maximum, pratiquées à l'aide d'un dis-

solvant variable, soit avec l'eau distillée ordinaire (à la condition d'opérer le plus rapidement possible, sitôt la dissolution du sel obtenue), soit d'une solution de novocaïne à 1/100^e qui semble être mieux supportée.

Les résultats enregistrés par le Docteur Sicard furent tellement satisfaisants que la méthode fut tentée dans différents services. Elle semblait parer aux accidents graves de l'injection intra-veineuse, observés avec une particulière fréquence quelques mois après la publication de cette innovation, accidents qui paraissaient dûs soit à un défaut de fabrication du 914 pour les uns, soit à une température saisonnière particulièrement rigoureuse pour les autres, mais qui n'en étaient pas moins alarmants (1).

C'est ici que je citerai les observations de cinq malades traités à l'hôpital de la Charité, dans le service du Docteur Tixier, par une méthode sinon rigoureusement semblable, du moins de technique identique en ce qui concerne la voie d'introduction employée, à savoir, la voie sous-cutanée. Je ferai en effet remarquer que d'une part, sauf chez le malade n° 2 où nous nous sommes servis de 914, nous avons employé chez tous les autres le sulfarsénol et, d'autre part, au lieu de pratiquer des injections quotidiennes, nous nous sommes servis de doses croissantes et progressivement espacées, sans toutefois atteindre des doses globales excessives.

(1) Mois de Décembre 1920 et Janvier 1921.

OBSERVATION I

Joseph M..., cinquante-six ans, cantonnier.

A vingt-six ans, chancre de la verge.

A quarante-sept ans, second chancre de la verge; six mois après, abondantes plaques muqueuses buccales, traité activement par huit séries d'injections de sels solubles de mercure, de pilules de Dupuytren, une série de 914 et quelques injections d'huile grise.

A cinquante-six ans (état actuel, 5 mars 1921), douleurs en éclairs dans les membres inférieurs, douleurs en ceinture. Marche difficile en tâtonnant, titubation, Romberg positif. Abolition des réflexes rotuliens et achilléens, du réflexe crémastérien. Inégalité pupillaire avec à droite mydriase et pupille irrégulière. Signe d'Argyll positif seulement à droite.

Traitement : 2 gr. 70 de sulfarsénol de six injections pendant un mois, puis injection hebdomadaire d'huile grise.

Résultats : 16 avril 1921, état général excellent. Augmentation de poids de 7 kilogr. Marche sensiblement normale. Romberg négatif. Les deux réflexes rotuliens sont nombreux, les achilléens sont toujours abolis. Le 23 avril le malade peut reprendre son travail.

OBSERVATION II

Henri R..., quarante-sept ans, industriel.

A dix-huit ans, excoriation de la verge non traitée.

A quarante-cinq ans, troubles intellectuels, alternatives de périodes d'excitation et de dépression cérébrales, amaigrissement, vertiges. Le malade subit un certain nombre de traitements symptomatiques non spécifiques sans aucun résultat.

Novembre 1920, le malade consulte pour des vertiges et des troubles de mémoire. Les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht sont positives.

Le Dr Cuillain, consulté, trouve le signe de Romberg, une inégalité dans l'intensité du réflexe pupillaire lumineux plus faible à droite qu'à gauche, les réflexes achilléen et médio-plantaire gauches sont absents.

24 novembre 1920, une ponction lombaire montre un liquide très albumineux, une réaction cellulaire très légère (lymphocytes et mononucléaires).

La réaction de Bordet-Wassermann est négative avec liquide, céphalée assez pénible.

On hésite à employer d'emblée les composés arsenicaux qui accentuent parfois les vertiges, du moins au début du traitement. Les injections intramusculaires de bi-iodure et de benzoate de Hg sont mal tolérées (douleurs très violentes), aussi six injections d'huile grise sont faites en novembre et décembre 1920.

En février et mars 1921, série d'injections sous-cutanées de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 de néosalvarsan trois fois par semaine; 2 gr. sont donnés en quatorze injections sous-cutanées de 914. Au début de mai le malade est revu par le Dr Cuillain qui constate des réflexes pupillaires sensiblement normaux et le retour des réflexes achilléen et médio-plantaire gauches. Les vertiges ont disparu. L'augmentation de poids est de 4 kilos, l'état général est excellent, les troubles intellectuels se sont considérablement atténués.

OBSERVATION III

D..., Emile, trente-six ans, garçon livreur, entre, le 17 avril 1921, à la Charité, salle Louis, dans le coma, auquel succède une vive agitation.

Amélioration rapide et retour en deux jours à l'état normal.

Examen : submatité et râles fins aux deux bases pulmonaires, souffle à la base droite, gros foie.

Aucun antécédent au point de vue syphilis, l'examen du système nerveux montre cependant des réflexes achilléens et rotuliens à peine perceptibles très vite épuisés. Un réflexe pupillaire à la lumière extrêmement lent et paresseux, contrastant avec le réflexe à l'accommodation normal. Le réflexe consensuel est conservé mais paresseux à droite. Les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht sont entièrement positives. L'anémie est importante.

Traitement : 2 gr. 70 de sulfarsénol en neuf injections pendant trente jours.

Résultat, 26 mai 1921 : état général excellent, augmentation de poids de 4 kilos. Les réflexes achilléens et rotuliens sont normaux, ainsi que les réflexes oculaires. Le contour de la pupille gauche est un peu irrégulier avec mydriase légère.

OBSERVATION IV

B..., Léon, quarante-trois ans, ouvrier pâtissier.

A vingt ans, chancre de la verge.

A quarante ans, premier traitement par une série de novar et ensuite de bi-iodure de mercure.

Réformé à la fin de la guerre pour bronchite, emphyseme et insuffisance aortique.

A quarante ans, état actuel, 6 avril 1921, rhumatisme goutteux, emphyseme, souffle diastolique d'insuffisance aortique, leucoplasie buccale, exagération des réflexes rotuliens achilléens, réflexes oculaires normaux, céphalée. anémie forte.

Ponction lombaire : albumine en quantité légèrement supérieure à la normale, pas de réaction cellulaire apprée-

ciable. Réactions de Bordet-Wassermann positif (H3). Réaction de Hecht entièrement positive.

Traitement : 1 gr. 74 de sulfarsénol en neuf injections pendant quarante-cinq jours, puis injections intra-musculaires d'huile grise.

Résultat, 26 mai 1921 : état général très bon, disparition de l'anémie, augmentation de poids de 4 kil. 600. Les réflexes achilléens sont normaux. Les réflexes rotuliens sont encore forts.

OBSERVATION V

L..., Ernest, vingt-huit ans, mécanicien.

A vingt-six ans, chancre syphilitique, persistance d'une roséole six mois après. Soigné au moyen de pillules de protoiodure de Hg et des injections intramusculaires de sels solubles de mercure..

Le 8 janvier 1921, hémiplegie gauche avec aphasie qui rétrocede rapidement sous l'influence d'injections mercurielles.

Mars 1921 (état actuel) : L'examen somatique est à peu près négatif; céphalée notable, état général très mauvais, asthénie et amaigrissement considérable; tension artérielle : maxima, 11,5; minima, 7. Bordet-Wassermann positif.

Ponction lombaire : albumine importante, lymphocytose très abondante. Bordet-Wassermann positif.

Traitement : 2 gr. 16 de sulfarsénol en huit injections pendant vingt-trois jours.

Résultat, 26 mai 1921 : disparition de la céphalée, état général très bon, augmentation de poids de 2 kilos.

Les résultats nous ont paru véritablement encourageants. Les signes cliniques, en effet, subirent une rapide modification. L'état général de nos malades fut considérablement amélioré. Avec l'appétit et les forces, le poids surtout subit une progression manifeste et même saisissante. Quant aux symptômes de syphilis nerveuse : céphalée, vertiges, douleurs en éclair, troubles intellectuels, nous ne pûmes que constater leur disparition rapide, en faisant remarquer toutefois que les douleurs de certains tabétiques subirent parfois au début du traitement une recrudescence marquée, pour s'éteindre ensuite petit à petit. Le fait traduit vraisemblablement en cela un phénomène d'ordre général et fréquemment observé sur d'autres appareils au cours d'un traitement spécifique, une réaction de Herxheimer plus ou moins intense.

Mais dira-t-on, où sont les résultats biologiques ?

A cela je répondrai qu'évidemment ils manquent dans les observations précédentes et pour les syphili-graphes uniquement préoccupés des faits de laboratoire, ces résultats ne paraîtront nullement convain-cants.

Quelle évolution ont subi en effet, à la suite du traitement, le Wassermann, l'albuminose et la lymphocy-tose du liquide céphalo-rachidien chez tous ces ma-lades ?

Nous l'ignorons, étant donné que nous n'avons pu les suivre assez longtemps et qu'il eût été prématuré de leur faire à chacun une ponction lombaire à leur sortie de l'hôpital. Les réactions biologiques, en effet,

n'auraient sans doute pas accusé de grandes modifications, vu le peu de temps qui s'était écoulé depuis le début de la mise en traitement.

Pourtant sans vouloir nous laisser tromper par la nature des effets directs des injections sous-cutanées sur les réactions céphalo-rachidiennes, il convient de faire remarquer qu'en ce qui concerne le Bordet-Wassermann du sang, ce dernier paraît médiocrement influencé.

Or il semble néanmoins que ce n'est pas tant le laboratoire qui doit surtout guider l'appréciation du médecin sur la valeur d'une méthode et que lorsque cette dernière en traduit aussi éloquemment les bons effets, il ne faille nullement se laisser hypnotiser par l'irréductibilité d'un Wassermann, ou d'une lymphocytose.

N'existe-t-il pas souvent un antagonisme absolu entre la clinique et le laboratoire, et cela surtout dans la syphilis ancienne ? Et ne constate-t-on pas, aussi souvent cette même divergence à la suite de séries d'injections intra-veineuses ?

Après l'exposé de ces diverses méthodes et de leurs résultats, il est nécessaire avant de conclure de dresser brièvement le bilan de leurs avantages et inconvénients respectifs.

Il nous a semblé, avons-nous dit, que de tous les modes de traitement anciens, un seul est surtout à retenir, le traitement mixte par voie intra-veineuse à forme modérée et prolongée.

D'un coup d'œil d'ensemble, comparons-le donc à

celui qui fait surtout l'objet de notre étude, au traitement par voie sous-cutanée, en nous plaçant successivement sur le terrain de la clinique, du laboratoire, des accidents éventuels.

Les résultats cliniques observés semblent dans les deux cas sensiblement équivalents et il est difficile, à mon avis, de voir à ce sujet une supériorité d'action des injections sous-cutanées sur les injections intra-veineuses.

Les résultats de laboratoire, eux, paraissent présenter une certaine divergence. Ils sont moins favorables apparemment lorsqu'on emploie la voie sous-cutanée.

Mais par contre n'existe-t-il pas des avantages réels que présente le traitement par voie sous-cutanée sur le traitement par voie intra-veineuse ?

Et c'est précisément à propos des accidents éventuels que nous allons trouver sinon l'unique, du moins le principal avantage de ce procédé.

En effet, les accidents mortels produits par l'injection intra-veineuse sont, il faut l'avouer, exceptionnels, les accidents graves, sinon fréquents ne sont pas rares, mais leur fréquence et leur gravité qui est allée en s'atténuant petit à petit, tient précisément à ce fait que l'on a su exclure du cadre d'application de cette méthode, bon nombre de malades, en état de déchéance organique particulière, porteurs de lésions hépatiques, cardiaques ou rénales ou présentant une intolérance idio-syncrasique inexpliquée pour les injections intra-veineuses d'arseno-benzol.

Sans doute en principe, chez un individu jeune et

parfaitement constitué, ces injections *intra-veineuses* sont-elles toujours admirablement supportées, mais lorsqu'on se trouve en présence de ces malades âgés qui forment la majorité des syphilitiques nerveux, malades porteurs de tares organiques diverses, n'est-il pas indiqué de se montrer particulièrement prudent et d'employer une thérapeutique aussi inoffensive que possible ?

Plaçons-nous donc sur le terrain d'observation des accidents précoces ou tardifs susceptibles d'être engendrés par l'une ou l'autre des deux méthodes et nous allons constater une opposition presque absolue dans les résultats.

Les accidents, on le sait, auxquels peut donner lieu tout traitement arsenical sont de deux sortes, les uns propres à la toxicité du médicament, ou précoces (crise nitritoïde, apoplexie séreuse), ou tardifs (érythèmes, aréflexie tendineuse, ictère), les autres spéciaux à la syphilis nerveuse, également ou précoces (céphalée, vertiges, bourdonnements d'oreilles) qui constituent ce qu'on a appelé le *meningo-tropisme* d'alarme, ou tardifs (neuro-récidives), phénomènes dont l'explication pathogénique la plus logique paraît résider dans la « récalescence » d'une méningite syphilitique jusqu'alors latente, bref dans une réaction de Herxheimer méningée plus ou moins profonde.

Or pour les accidents dus à la toxicité du médicament, jamais nous n'en avons observé d'aucune sorte, pas plus de précoces que de tardifs, jamais nous n'avons vu se produire de crises nitritoïdes, jamais

également nous n'avons constaté l'apparition d'érythèmes, d'areflexie tendineuse, d'ictère, phénomènes si fréquents avec la méthode intra-veineuse.

Pour les accidents propres à la syphilis nerveuse jamais nous n'avons constaté de symptômes de méningo-tropisme d'alarme, céphalée, vertiges, bourdonnements, jamais de paralysie des nerfs crâniens, intéressant, comme on le sait, assez souvent les II, III, VII et VIII paires. Je ferai toutefois une exception pour les douleurs des tabétiques qui présentent parfois une certaine exacerbation au début du traitement.

Jamais non plus nous n'avons noté de réactions rénales, si faibles fussent-elles.

Quant à la douleur locale et à l'infiltration érythémateuse des téguments, parfois consécutives à la piqure, elles se calment le plus souvent d'elles-mêmes. A la rigueur quelques applications chaudes suffisent-elles à amener leur disparition.

Un second point de détail pratique, qui présente encore son avantage pour le malade, réside dans le fait qu'il n'est nullement nécessaire pour lui d'être à jeun dans les heures qui précèdent et suivent l'injection.

De cet ensemble de considérations, est-ce à dire qu'il faille de cette méthode par voie sous-cutanée faire le traitement de choix de toute syphilis nerveuse ?

Or il ne s'agit nullement de conclure à une supériorité héroïque de ce mode thérapeutique, mais ce qui s'impose c'est d'en voir les indications qui se tirent tout naturellement de son innocuité même.

Car il n'est pas question de considérer cette mé-

thode, ainsi que le font certains syphiligraphes, comme une méthode d'exclusion, de pis aller, applicable uniquement à ces malades qui présentent une sensibilité exagérée et alarmante à l'intra-veineuse, comme une méthode à l'emploi de laquelle on se résigne parce que l'on se trouve désarmé.

Sans doute englobe-t-elle dans son application tous les cas où l'injection intra-veineuse détermine des crises nitritoïdes intenses et fréquentes, mais n'est-ce là qu'une unique indication ?

Elle en a beaucoup d'autres. Elle est indiquée chez une foule de malades et d'une façon aussi formelle et absolue que l'est l'injection intra-veineuse chez l'individu normalement constitué en puissance de syphilis récente.

Cherchons donc à établir la liste de ces cas, tout au moins des principaux sinon de tous.

Et nous pourrons essayer de classer en quatre groupes, l'ensemble de ces malades justiciables du traitement par injections sous-cutanées.

En premier lieu c'est l'immense classe des syphilitiques porteurs de lésions organiques de l'appareil circulatoire tant périphérique que central.

Ce sont tous les cas de grosse ectasie aortique, d'insuffisance et de rétrécissement aortiques graves, si fréquemment constatés chez les tabétiques.

C'est l'immense catégorie de malades porteurs de lésions d'artérite périphérique chronique, hypertendus, candidats aux ictus par hémorragie cérébro-méningée.

En second lieu ce sont tous ces syphilitiques nerveux porteurs de lésions pulmonaires tuberculeuses, chez lesquels l'injection intra-veineuse provoquerait des poussées congestives au niveau des foyers bacillaires et que l'injection sous-cutanée ne provoque pas, tout en conservant son action sur les lésions spécifiques (Lortet-Jacob).

En troisième lieu c'est la classe des malades porteurs de lésions hépatiques chroniques, susceptibles de présenter à la suite d'injections intra-veineuses de dangereuses réactions d'hépatite aiguë.

En quatrième lieu enfin ce sont tous ces malades atteints de néphrite chronique, chez lesquels on peut craindre de graves retentissements au niveau du rein lui-même.

CONCLUSIONS

1° Les injections sous-cutanées de sels arsenicaux ne doivent pas être considérées comme le traitement idéal et systématique de toute syphilis nerveuse.

Leur emploi doit être réservé à une certaine catégorie de malades. Et selon les cas on adoptera telle ou telle technique, ne craignant pas d'employer la méthode intra-veineuse chez des malades ne présentant aucune tare organique importante.

2° A ces injections sous-cutanées d'arséno-benzol on pourra associer certains médicaments que l'on oublie trop souvent, tels que le mercure, et l'iodure de potassium.

Dans certaines formes de la syphilis nerveuse, comme le tabès, on adjoindra même des médications auxiliaires non spécifiques, telles que l'hydrothérapie, la rééducation, l'électricité qui, malgré leur qualité de médications symptomatiques, fournissent parfois des résultats appréciables.

3° On se rappellera enfin, quelle que soit la technique particulière employée, les principes généraux qu'il est de toute nécessité d'appliquer strictement, si l'on veut

obtenir des résultats satisfaisants, et qu'on peut brièvement résumer ainsi :

a) Le traitement devra être long et régulier, et l'on ne prolongera pas exagérément les périodes de repos, même sur la foi d'un Wassermann négatif.

b) Le traitement enfin devra être contrôlé autant que possible par les réactions de laboratoire, à la condition toutefois de ne pas régler aveuglément la thérapeutique sur leurs variations.

Vu : Bon à imprimer :

Le Président de Thèse,
JEANSELME.

Vu et PERMIS d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPEL.

Vu :

Le Doyen,
ROGER.

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

